

Title	Corticosterone產生に及ぼす2・3ステロイドの影響に関する実験的研究
Author(s)	武内, 和之
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28321
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 12 】

氏名・(本籍)	武 内 和 之 たけ うち かず ゆき
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 136 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 10 月 1 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 生 理 系 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
学位論文題目	Corticosterone 産生に及ぼす 2・3ステロイドの影響に関する実験的研究 (主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 須 田 正 巳 教 授 今 泉 礼 治 教 授 吉 田 常 雄

論 文 内 容 の 要 旨

目 的 :

副腎皮質ホルモンを連続投与すると、人並びに動物の副腎皮質が萎縮し、且つ、機能低下を来す事は周知の事実であるが、夫の機序に関しては、従来該ホルモンが下垂体を抑制し、ACTH 分泌が減少する為と解されている。しかるに、臨床的に皮質ホルモンの長期投与に際して、ACTH を併用しても、副腎機能を正常に維持する事は困難であり、又、動物実験に於いても、cortisone と ACTH を併用しても、cortisone による副腎萎縮を防止し得ない事実も認められている。従って、glucocorticoid は、ACTH 分泌抑制作用以外に、副腎皮質にも直接影響を有するのでないかと推測される。著者は、この機構を解明せんとし、ラット副腎を摘出し、in vitro で corticosterone 産生に及ぼす、glucocorticoid 並びに他の steroid hormone の影響を観察し、これら steroid hormone の副腎への直接作用について検討を加えた。

方 法 :

実験対象は、Wistar-King 系、純系雌ラット(体重120g前後)を用い、8匹を1群として実験した。ラットを軽く麻酔した後、両側副腎を背部より摘出し、1ケの副腎を略4等分し、(即ち、1匹から8ケの副腎片を得る。)各フラスコに、各ラットの副腎片を夫々8ケ宛投入する如く分配し、Saffran and Schally の ACTH in vitro bioassay に準じて、incubateした。incubation mediumは、glucose を 200mg/dl 濃度に含有する Krebs-Ringer-bicarbonate buffer を用いた。

産生 corticosterone の測定は、Zenker 等が、ラット血漿中 corticosterone 測定に用いた、硫酸蛍光法に準じて実施した。蛍光比色計は、Photovolt Fluorometer Model 540 を使用し、一次 Filter に B-Hg .2-3、二次 Filter に 540m μ を用いた。

種々 steroid 添加時、添加 steroid と corticosterone との分離には、paper chromatography (Zaffaroni の Toluene propylene-glycol system) によった。

ACTH は, in vitro に於て, ラット副腎切片の corticosterone 産生を増加せしめるが, その ACTH の効果を,

$$\text{ACTH effect} = \frac{H-C}{C} \times 100(\%) \text{で表現した。}$$

但し

H……ACTH添加時, corticosterone産生量, $\mu\text{g}/100\text{mg}$, 副腎重量。

C……ACTH非添加時, corticosterone 産生量, $\mu\text{g}/100\text{mg}$, 副腎重量。

この際, 添加 ACTH は, 一定量で, 最大の effect を示し, それ以上 ACTH を増量しても ACTH effect は上昇しない。

又, in vitro に於ける ACTH effect は, 酸素飽和下で著しく, 大となることも実証された。従って, 実験はすべて, 添加 ACTH 量は, 最大 ACTH effect を示すに十分な量を用い, 且つ酸素飽和下に於いて実施した。

結 果:

1. cortisol, prednisoloneは $10\mu\text{g}/\text{flask}$ (約 10^{-5}M) を, ACTH と同時添加すれば, ACTH effect を略完全に抑制する。

2. cortisol の代謝産物である tetrahydrocortisolには, 斯る作用を認めない。

3. cortisolの ACTH effect 抑制作用は, cortisol 濃度, 10^{-5}M で略完全に近く, 10^{-6}M ではほとんど認められない。

4. cortisol, prednisolone を ACTHと同時又は, ACTH より先に副腎 incubation medium 中に添加した際には, ACTH effect 抑制は認められるが, ACTH を予め作用させた副腎に, corticoid を添加しても ACTH effectの抑制は認められない。

5. methyltestosterone, estradiol は ACTH effect には何等の影響も示さない。

6. estradiol は ACTHを含めぬ medium中では, 対照に比し, corticosterone 産生増加を示す。

但し, estradiol には本作用は認められない。

7. 上記の実験において, medium 中の glucoseをglucose-6-phosphateに代えると glucocorticoid の ACTH effect 抑制効果は消失する。

総 括:

ラット副腎の corticosterone 産生能を in vitro で検討した結果, glucocorticoid が, ACTH effect を抑制する事を認めた。又, glucocorticoid の代謝産物で, 生物学的活性を失った tetrahydrocortisol, 並びに estradiol, methyltestosterone 等の性ホルモンは, ACTH effect 抑制作用を示さなかった。glucocorticoid の ACTH effect 抑制は, corticoid 濃度が 10^{-5}M で略完全に近く, 10^{-6}M では認められなかった。又, ACTH を予め副腎組織に作用せしめた後, glucocorticoid を添加しても, 抑制作用は認められなかった。

この機序の本態に関しては, ACTH の作用点の一つと思考されている, 皮質内に於ける磷酸代謝を介し TPNH-generating system に最も関連を有するものと推測される。

論文の審査結果の要旨

副腎皮質ホルモン連続投与の結果、屢々副腎皮質が萎縮し、且つ、その機能の低下を惹起する事は周知の事実である。斯る副腎皮質機能低下は、従来、投与副腎皮質ホルモンが、下垂体機能を抑制し、ACTH分泌の減少を来たすためと説明されていた。しかるに、この副腎萎縮防止の目的をもって ACTH を使用する際、ACTH 単独なれば容易に副腎機能は回復するが、同時に副腎皮質ホルモンを併用すれば大量の ACTH を必要とする事実が臨床的に認められている。従って著者は、corticoid の副腎皮質機能低下作用は、単に下垂体の ACTH 分泌減少によるのみでなく、corticoid が副腎に直接何らかの影響を及ぼすのではないかと推察し、これを実証するため *in vitro* でラット副腎切片を incubate し、corticosterone 産生に及ぼす 2・3 steroids の影響を観察した。

in vitro に於いて、副腎切片の corticosterone 産生は ACTH 添加により増加するが、この効果を ACTH effect と称する。著者は、この ACTH effect に及ぼす種々 steroids の影響を検討した。

cortisol, prednisolone 等 glucocorticoid activity を持つ steroid は概ね 10^{-5} M 濃度に於いて ACTH effect を完全に抑制することを実証した。

次に、あらかじめ ACTH を副腎切片に作用せしめ、後 glucocorticoid を添加せる場合は、glucocorticoid の ACTH effect 抑制作用は認められなかった。

更に、tetrahydrocortisol, methyltestosterone, estradiol について検討せるに、斯る ACTH effect 抑制作用は認められなかった。

以上の glucocorticoid の ACTH effect 抑制作用の機序について検討を試みた。著者は glucocorticoid が、副腎皮質内に於ける磷酸代謝を抑制する結果、TPNH-generating system に関係し得るものと推論した。しかし、その本態に関しては研究の余地を残している。

これを要するに、glucocorticoid 投与時の副腎機能低下は、下垂体を介するものであるといふ従来の見界に対して、副腎内ステロイド代謝系に及ぼす glucocorticoid の作用も亦重要な役割を演じていると云ふ事を明らかにした興味ある実験成績であると考えてよい。